

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19)世界知的所有権機関
国際事務局



(43)国際公開日
2002年9月26日 (26.09.2002)

PCT

(10)国際公開番号
WO 02/074835 A1

- (51)国際特許分類7: C08G 63/78, C07C 67/00, 69/68, C07D 323/00, C08G 63/08, C08L 67/04
- (74)代理人: 今村正純, 外(MAMURA,Masazumi et al); 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目8番7号京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).
- (21)国際出願番号: PCT/JP02/02542
- (22)国際出願日: 2002年3月18日 (18.03.2002)
- (25)国際出願の言語: 日本語
- (26)国際公開の言語: 日本語
- (30)優先権データ:
特願2001-78215 2001年3月19日 (19.03.2001) JP
- (71)出願人(米国を除く全ての指定国について): 天藤製薬株式会社 (AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS,LTD.) [JP/JP]; 〒620-0932 京都府福知山市笠尾町995 Kyoto (JP).
- (72)発明者: および
- (75)発明者/出願人(米国についてのみ): 渡邊幹夫 (WATANABE,Mikio) [JP/JP]; 〒257-0002 神奈川県秦野市鶴巻南5-8-2-208 Kanagawa (JP). 村上正裕 (MURAKAMI,Masahiro) [JP/JP]; 〒547-0026 大阪府大阪市平野区喜連西3丁目17番6号 Osaka (JP).
- (81)指定国(国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZM, ZW.
- (84)指定国(広域): ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

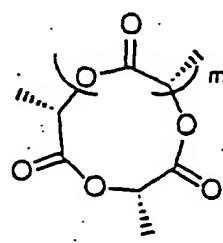
添付公開書類:

— 国際調査報告書

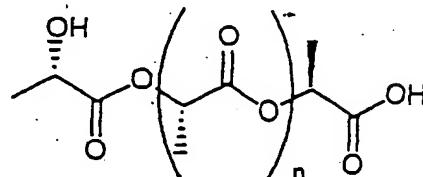
2文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイドスノート」を参照。

(54)Title: PROCESS FOR PRODUCING LACTIC ACID OLIGOMER

(54)発明の名称: 乳酸オリゴマーの製造方法



(1)



(2)

(57)Abstract: A novel process for efficiently producing a mixture of chain and cyclic lactic acid oligomers respectively represented by the following general formulae (1) and (2): (1) (2) wherein m is an integer of 1 to 30 and n is an integer of 1 to 30. The process is characterized by polymerizing a lactide in the presence of a compound represented by the following general formula (3): Me-N(R¹)(R²) (3) wherein Me represents an alkali metal and R¹ and R² each independently represents an aliphatic or aromatic group.

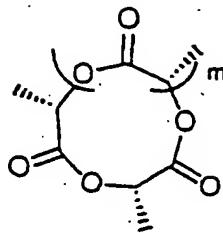
[続葉有]

WO 02/074835 A1

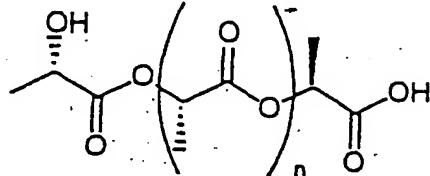


(57) 要約:

本発明の目的は、鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物を効率よく製造するための新規な方法を提供することである。本発明によれば、下記一般式(1)又は(2)：



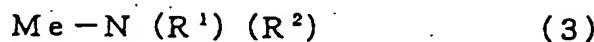
(1)



(2)

(式中、mは1～30の整数を示し、nは1～30の整数を示す)

で表される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物を製造する方法において、ラクチドを下記一般式(3)：



(式中、Meはアルカリ金属を示す。R¹及びR²は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示す。)

で表される化合物の存在下で重合させることを特徴とする上記製造方法が提供される。

明細書

乳酸オリゴマーの製造方法

技術分野

本発明は鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物の製造方法、並びに該製造方法により製造される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物に関するものである。

背景技術

乳酸オリゴマーは、腫瘍細胞増殖抑制剤（特開平3-193731号公報）や、抗悪性腫瘍剤（特開平9-227388号公報）等の医薬あるいはその中間体等として用いることができる有用な化合物である。

このような乳酸オリゴマーを製造するための従来の方法は、乳酸を不活性雰囲気中で加熱下で脱水縮合した後、得られた反応生成物からオリゴマー成分を分離回収する方法である。

しかしながら、この従来法では、乳酸オリゴマーを選択的に生成させることは難しく、乳酸の脱水縮合工程で得られる乳酸ポリマーが高重合体を含む分子量分布の広いものであるため、クロマトグラフィー等の分離手段を用いて、乳酸オリゴマーを分離回収する必要があった。

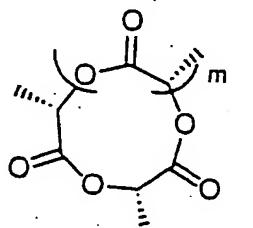
発明の開示

本発明は、鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物を効率よく製造するための新規な方法を提供することを解決すべき課題とした。本発明はさらに、環状乳酸オリゴマーよりも鎖状乳酸オリゴマーの含有量が高い鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物を製造するための製造方法を提供することを解決すべき課題とした。本発明はさらに、上記方法で製造される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物を提供することを解決すべき課題とした。

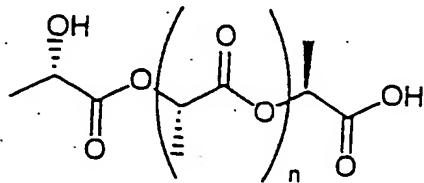
本発明者は、前記課題を達成するために銳意研究を重ねた結果、ラクチドを特

定の化合物の存在下で重合することにより、鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物を効率よく製造できることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明によれば、下記一般式(1)又は(2)：



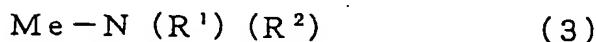
(1)



(2)

(式中、 m は1～30の整数を示し、 n は1～30の整数を示す)

で表される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物を製造する方法において、ラクチドを下記一般式(3)：



(式中、 Me はアルカリ金属を示す。 R^1 及び R^2 は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示す。)

で表される化合物の存在下で重合させることを特徴とする上記製造方法が提供される。

好ましくは、一般式(3)において、 Me はリチウムである。

好ましくは、一般式(3)において、 R^1 及び R^2 は各々独立に炭素数1から6のアルキル基である。

好ましくは、一般式(3)において、 Me はリチウムであり、 R^1 及び R^2 はイソプロピル基である。

好ましくは、一般式(1)において、 m は1～19の整数である。

好ましくは、一般式(2)において、 n は1～25の整数である。

本発明の別の側面によれば、上記した本発明の製造方法により製造される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物が提供される。

図面の簡単な説明

図1は、実施例1で得た生成物のpositiveモードFABMSスペクトルの全体図を示す。Range: m/z 10.0000～1305.5900

図2は、実施例1で得た生成物のnegativeモードFABMSスペクトルの全体図を示す。Range: m/z 10.0000～2000.0000

図3は、実施例1で得た生成物のnegativeモードFABMSスペクトルの拡大図を示す。Range: m/z 10.0000～501.9260

図4は、実施例1で得た生成物のnegativeモードFABMSスペクトルの拡大図を示す。Range: m/z 490.2980～1003.7700

図5は、実施例1で得た生成物のnegativeモードFABMSスペクトルの拡大図を示す。Range: m/z 999.9500～1504.3400

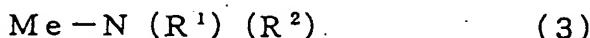
図6は、実施例1で得た生成物のnegativeモードFABMSスペクトルの拡大図を示す。Range: m/z 1484.5300～2000.0000

図7は、実施例1で得た生成物のNMRスペクトルの全体図を示す。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明の実施態様及び実施方法を詳細に説明する。

本発明による鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物の製造方法は、ラクチドを下記一般式(3)：



(式中、Meはアルカリ金属を示す。R¹及びR²は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示す。)

で表される化合物の存在下で重合させることを特徴とする。

本発明の製造方法の原料は、乳酸2分子が脱水縮合したラクチド(3,6-ジメチル-1,4-ジオキサン-2,5-ジオン)であり、このラクチドを上記一般式(3)で表されるアルカリ金属化合物の存在下で反応させる。以下、一般式(3)：

$\text{Me}-\text{N}(\text{R}^1)(\text{R}^2)$ (3)

について説明する。

一般式(3)において、Meはアルカリ金属を示し。R¹及びR²は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示す。

本明細書で言う脂肪族基としては、炭素数1から12、好ましくは1から6の直鎖状、分枝状、環状又はそれらの組み合わせの飽和又は不飽和の脂肪族炭化水素基が挙げられ、具体的には、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、オクチル、ドデシル等のアルキル基、シクロプロピル、シクロブチル、シクロオクチル、シクロドデシル等のシクロアルキル基が挙げられる。脂肪族基は二重結合または三重結合を有する不飽和の炭化水素基でもよい。

本明細書で言う芳香族基としては、炭素数は6～30、好ましくは6～20、より好ましくは6～12、さらに好ましくは6～10のアリール基及びアリールアルキル基が挙げられる。アリール基としては、フェニル、トリル、ナフチル等が挙げられ、アリールアルキル基としては、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル等が挙げられる。

脂肪族基および芳香族基は1以上の置換基を有していてもよい。置換基の種類は特に限定されないが、例えば、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルキル基、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルケニル基、直鎖または分岐、鎖状または環状のアルキニル基、アリール基、アシルオキシ基、アルコキシカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ基、カルバモイルオキシ基、カルボンアミド基、スルホンアミド基、カルバモイル基、スルファモイル基、アルコキシ基、アリールオキシ基、アリールオキシカルボニル基、アルコキシカルボニル基、N-アシルスルファモイル基、N-スルファモイルカルバモイル基、アルキルスルホニル基、アリールスルホニル基、アルコキシカルボニルアミノ基、アリールオキシカルボニルアミノ基、アミノ基、アンモニオ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシル基、ヒドロキシル基、スルホ基、メルカプト基、アルキルスルフィニル

基、アリールスルフィニル基、アルキルチオ基、アリールチオ基、ウレイド基、複素環基（例えば、窒素、酸素およびイオウ等を少なくとも1個以上含み、3ないし12員環の単環、縮合環）、複素環オキシ基、複素環チオ基、アシル基、スルファモイルアミノ基、シリル基、ハロゲン原子などが挙げられる。上記においてアルキル、アルケニル、アルキニル及びアルコキシの炭素数は一般的には1から12であり、好ましくは1から6であり、アリールの炭素数は一般的には6から20であり、好ましくは6から10である。

一般式(3)において、Meはアルカリ金属を示す。アルカリ金属としては、例えば、Li、Na又はKが挙げられ、好ましくはLiである。

一般式(3)で表される化合物で不斉炭素を有するものは、各々(R)体、(S)体、(R)，(S)体の何れでもよい。

一般式(3)で表されるアルカリ金属化合物の入手方法は特に限定されず、当業者であれば適宜入手できる。ジイソプロピルアミン等のジアルキルアミンとn-ブチルリチウム等のアルキル化アルカリ金属を反応させることによって得ることができる。より具体的には、この反応は、例えば、窒素雰囲気下などの反応に不活性な条件下において、THF等の不活性溶媒中にジアルキルアミンを含む溶液と、ヘキサン等の不活性溶媒中にアルキル化アルカリ金属を含む溶液とを混合して攪拌することで行うことができる。反応温度は、反応が進行する限り特に限定されないが、好ましくは-78°Cから室温である。反応時間は適宜設定できる。

本発明の方法に従いラクチドを一般式(3)の化合物の存在下で重合させる場合、一般式(3)の化合物(Me-N(R¹)(R²))の使用量は、ラクチド1モル当たり好ましくは1~0.1モルであり、より好ましくは0.2~0.3モルである。

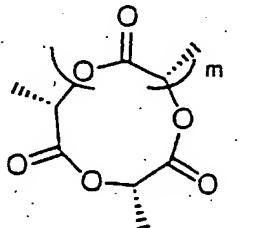
本発明の方法を行う際の反応温度は、反応が進行する限り特に限定されないが、好ましくは-100°C~室温であり、より好ましくは-78~室温である。

本発明の方法におけるラクチドの重合反応は、好ましくは反応溶媒の存在下で実施される。反応溶媒は反応に不活性な溶媒であれば特に制限されないが、好ま

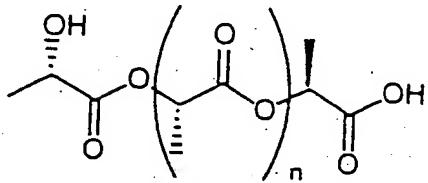
しくはテトラヒドロフラン等の環状エーテル、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン等を用いることができる。反応雰囲気としては、窒素ガスやアルゴンガス等の不活性ガス雰囲気を使用することができる。反応圧力は特に制約されず、好ましくは常圧である。

本発明の方法で得られる鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物の組成は、反応助剤として用いる一般式(3)の化合物の種類や反応条件などによって変化するが、好ましくは、環状乳酸オリゴマーよりも鎖状乳酸オリゴマーの含有量が高い。

本発明の方法によれば、下記一般式(1)又は(2)：



(1)



(2)

(式中、mは1～30の整数を示し、nは1～30の整数を示す)

で表される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物が製造される。

本発明の方法の反応生成物は、通常、mが1～30、例えば1～28、1～25、1～21、又は1～19等の整数を示す環状乳酸オリゴマーと、nが1～30、例えば1～28又は1～25等の整数を示す鎖状乳酸オリゴマーとの混合物である。本発明によれば、上記した本発明による製造方法により製造される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物が提供される。

本発明の方法により製造される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質から成る乳酸オリゴマー）は、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者のQOL改善剤、免疫活性化剤等として有用であり、また血糖低下作用を有するため糖尿病又は糖尿病の合併症の予防及び／又は治療のために用いることができる。さらに、本発明の方法により製造される環状乳酸オリゴマー混合物（又は該混合物より精製した単一物質）は、過剰な

食欲を抑制し、基礎代謝を増進する作用を有し、肥満の改善及び／又は予防並びに運動療法の効果増強に有用な医薬として使用することができ、また、グリコーゲン蓄積促進剤や体力増進剤としても有用である。

また、本発明の方法により製造される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物(又は該混合物より精製した单一物質から成る乳酸オリゴマー)は、医薬品のみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、飼料添加物などと一般に呼称される、飲料を含む健康食品または補助食品等としても有用である。

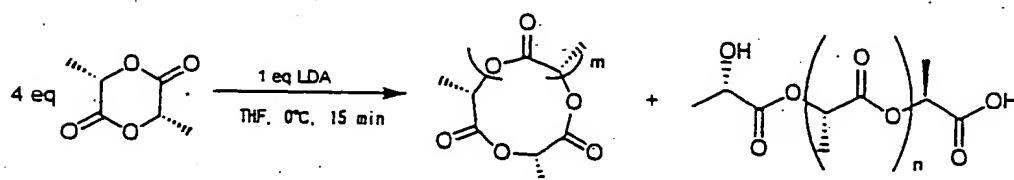
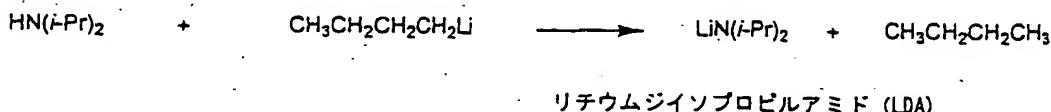
なお、本出願が主張する優先権の基礎となる日本特許出願である特願2001-78215号の明細書に記載の内容は全て、本明細書の開示の一部として本明細書中に引用するものとする。

以下の実施例により本発明をさらに具体的に説明する。以下の実施例に示す材料、使用量、割合、処理内容、処理手順等は、本発明の趣旨を逸脱しない限り適宜変更することができることは当業者に自明であり、本発明の範囲は以下の実施例によって限定されるものではない。

実施例

実施例1：

実施例1の反応図を以下に示す。



窒素雰囲気下、0°Cでジイソプロピルアミン0.101g(1mmol)の5mL THF溶液にn-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液)0.63mL(1mmol)を加え、10分間攪拌し、リチウムジイソプロピルアミド(LDA)とした後、L-(-)-ラクチド0.577g(4mmol)の4mL THF溶液を加え、15分間攪拌し反応させた。この反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液20mLを加え、反応を処理し、さらに水10mLを加えた。THF(50mL)で5回抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥した。無水硫酸ナトリウムを濾別した後、有機溶媒を減圧濃縮し、粗生成物0.53gを得た。得られた粗生成物にエーテル6mLを加え、超音波洗浄器にて10分間浸漬し、濾過し、融点125~129°Cの白色固体生成物0.39gを得た。

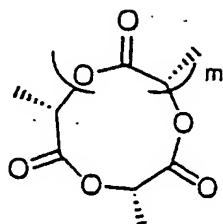
得られた生成物の物性データを図1から図7に示す。図1から図7に示したFABMS及びNMRデータから、固体生成物中に3量体から21量体の環状乳酸オリゴマーと3量体から27量体の鎖状乳酸オリゴマーが存在することが確認された。

産業上の利用の可能性

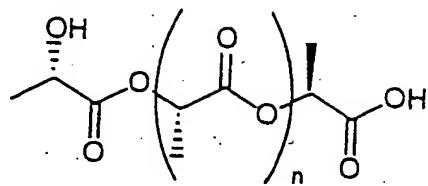
本発明の鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物の製造方法によれば、乳酸オリゴマーを収率良く製造することができ、その産業的意義は多大である。また、本発明の製造方法により製造される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物は、腫瘍細胞増殖抑制剤、抗悪性腫瘍剤、癌転移予防剤、癌患者のQOL改善剤、免疫活性化剤、糖尿病治療剤、抗肥満剤、グリコーゲン蓄積促進剤又は体力増進剤としても有用であり、また医薬品としてもみならず、清涼飲料、ドリンク剤、健康食品、特定保健用食品、機能性食品、機能活性型食品、栄養補助食品、サプリメント、飼料、並びに飼料添加物などを含む各種の健康食品及び補助食品等としても有用である。

請求の範囲

1. 下記一般式 (1) 又は (2) :



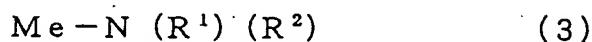
(1)



(2)

(式中、 m は1～30の整数を示し、 n は1～30の整数を示す)

で表される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物を製造する方法において、ラクチドを下記一般式 (3) :



(式中、 Me はアルカリ金属を示す。 R^1 及び R^2 は各々独立に脂肪族基又は芳香族基を示す。)

で表される化合物の存在下で重合させることを特徴とする上記製造方法。

2. 一般式 (3) において、 Me がリチウムである、請求項 1 に記載の方法。

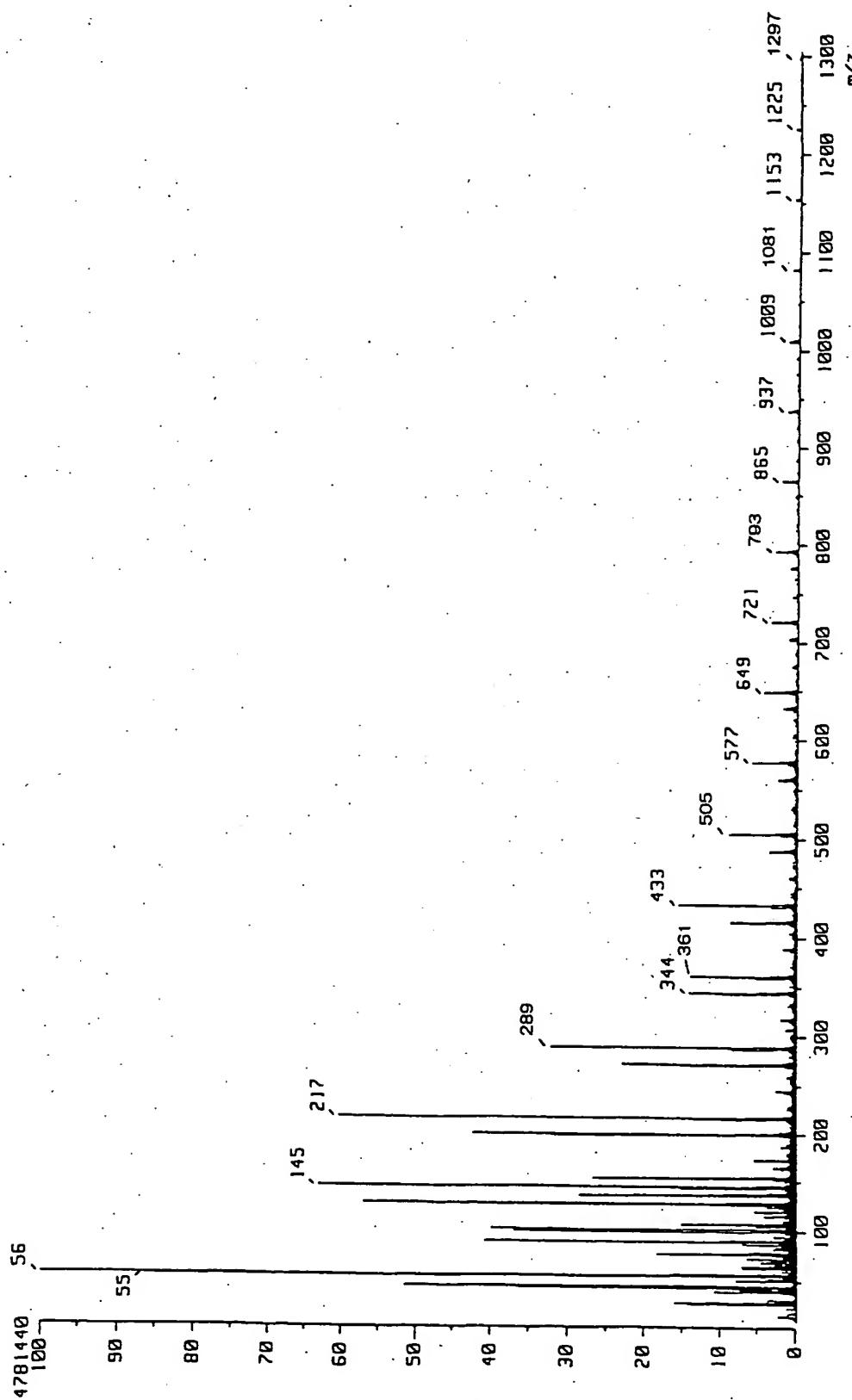
3. 一般式 (3) において、 R^1 及び R^2 が各々独立に炭素数1から6のアルキル基である、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

4. 一般式 (3) において、 Me がリチウムであり、 R^1 及び R^2 がイソプロピル基である、請求項 1 から 3 の何れかに記載の方法。

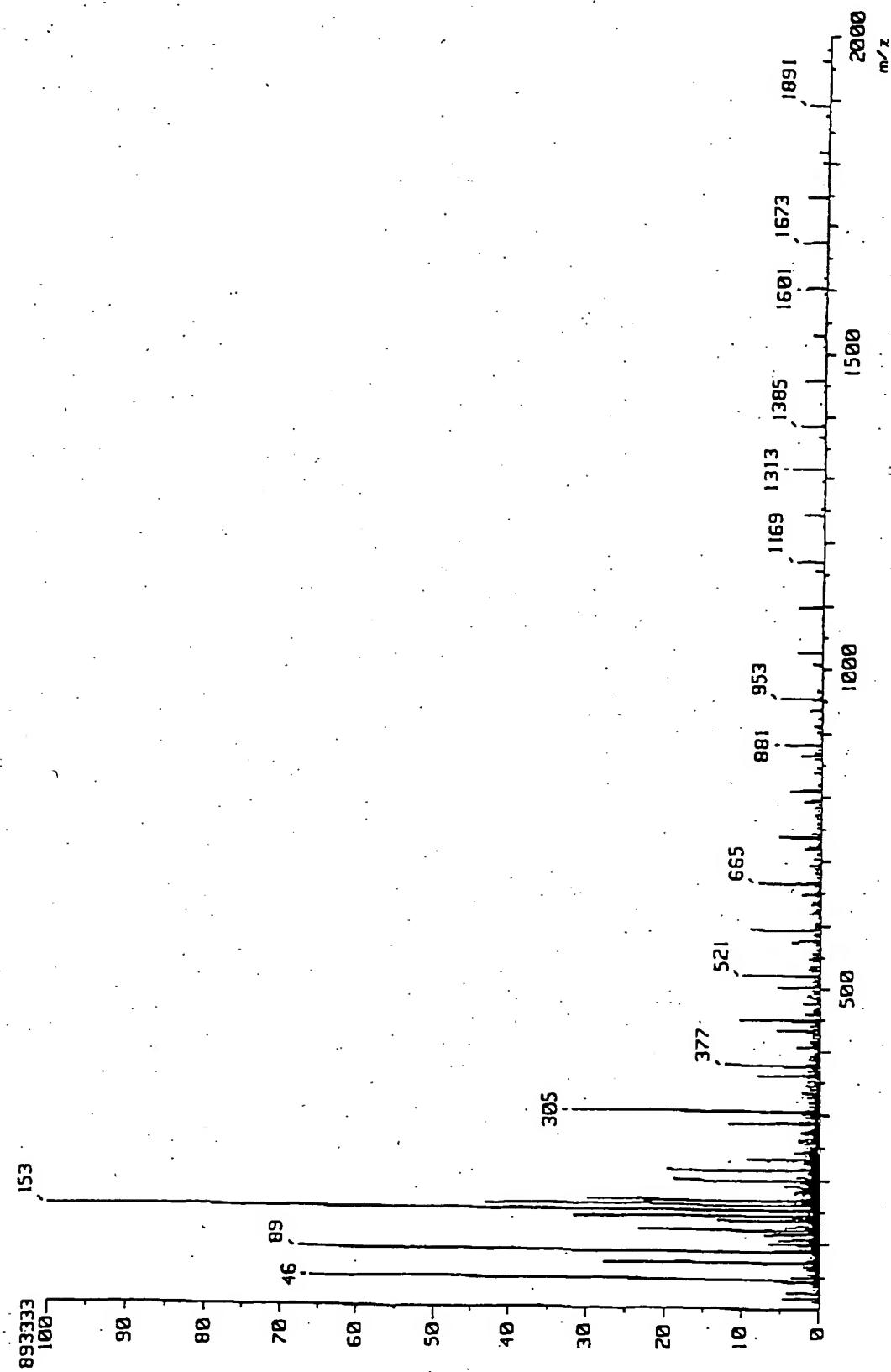
5. 一般式 (1) において、 m が1～19の整数である、請求項 1 から 4 の何れかに記載の方法。

6. 一般式 (2) において、 n が1～25の整数である、請求項 1 から 5 の何れかに記載の方法。

7. 請求項 1 から 6 の何れかに記載の製造方法により製造される鎖状及び環状の乳酸オリゴマー混合物。



☒ 2



☒ 3

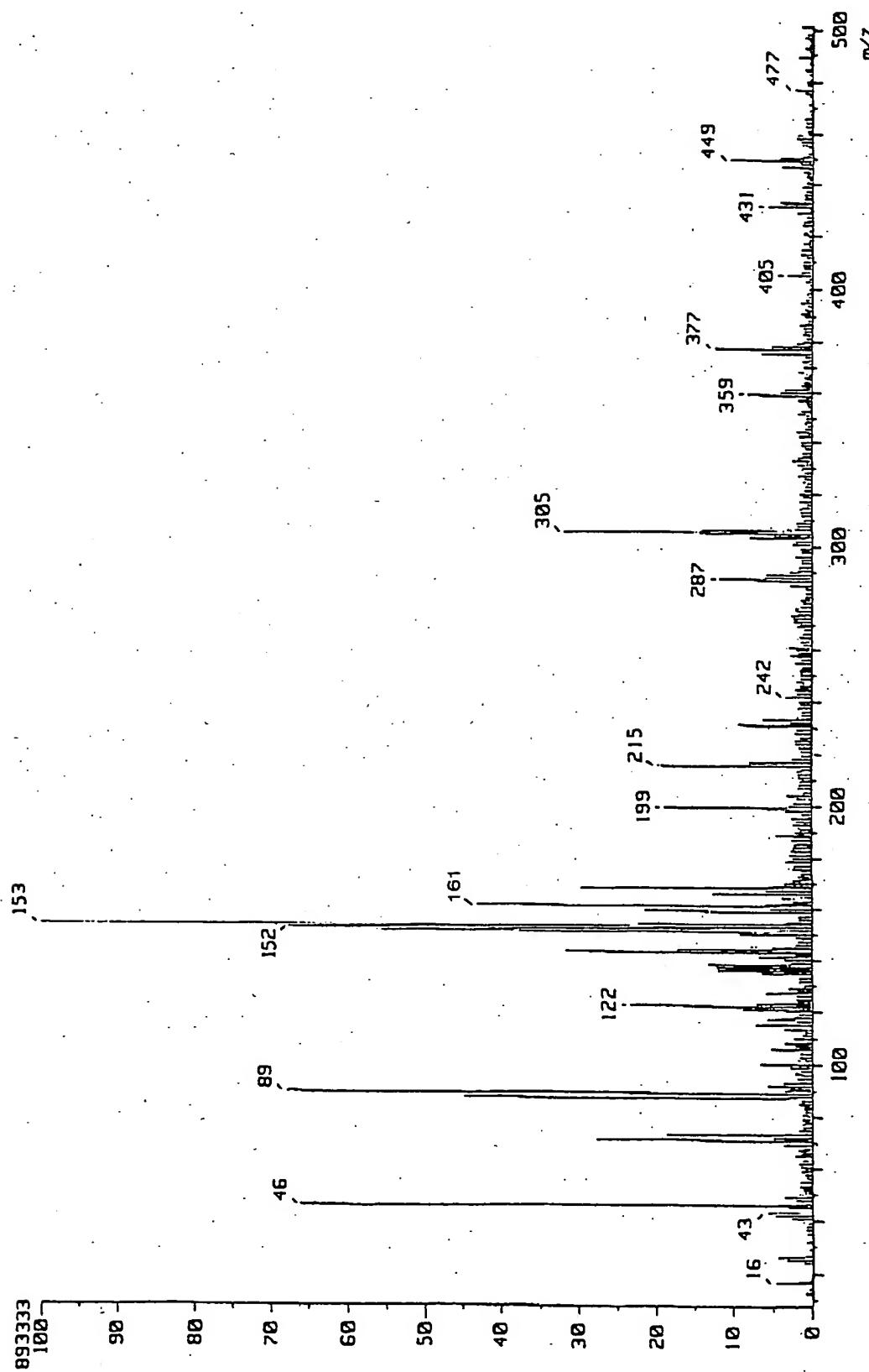


図 4

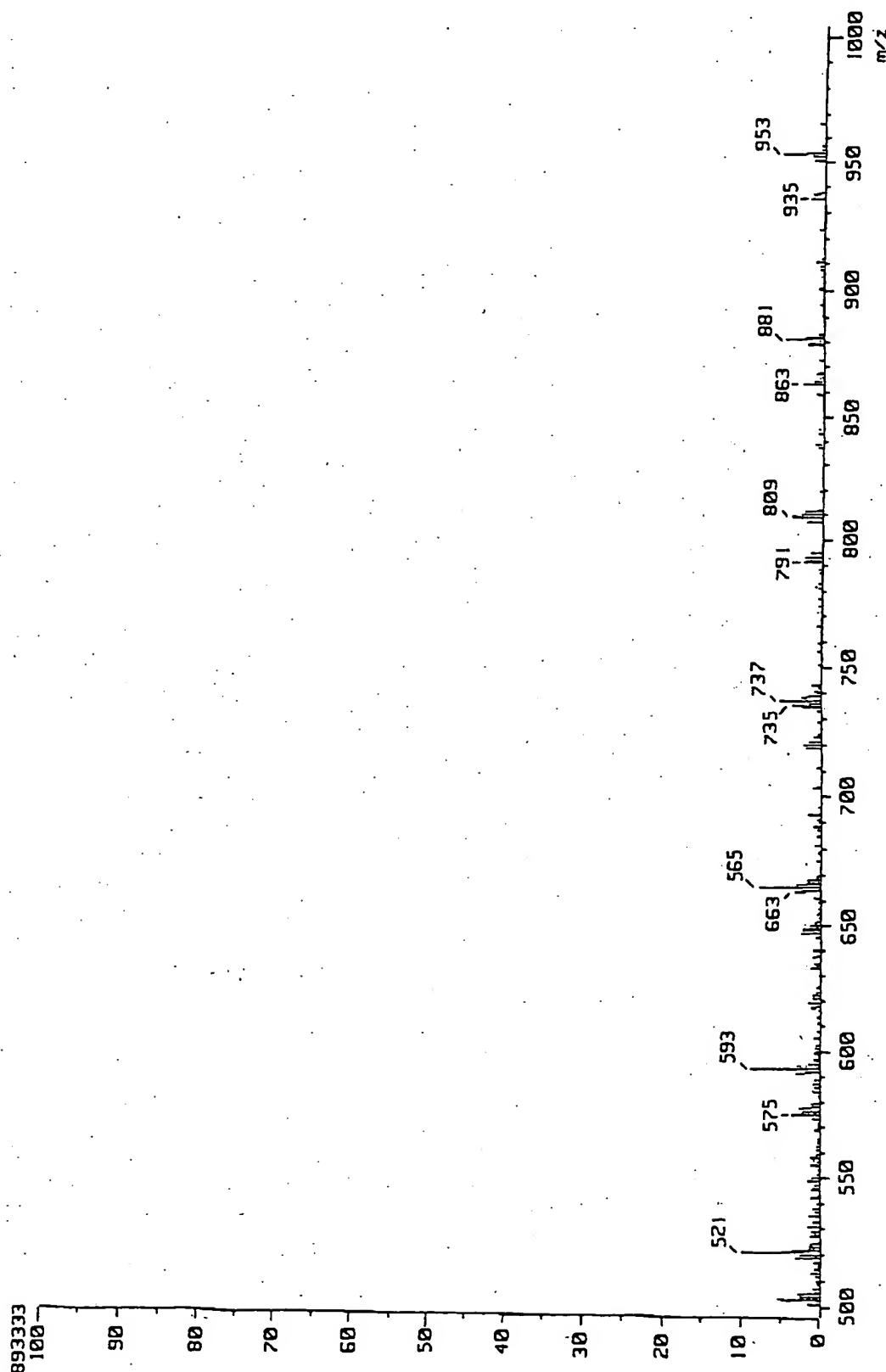


図 5

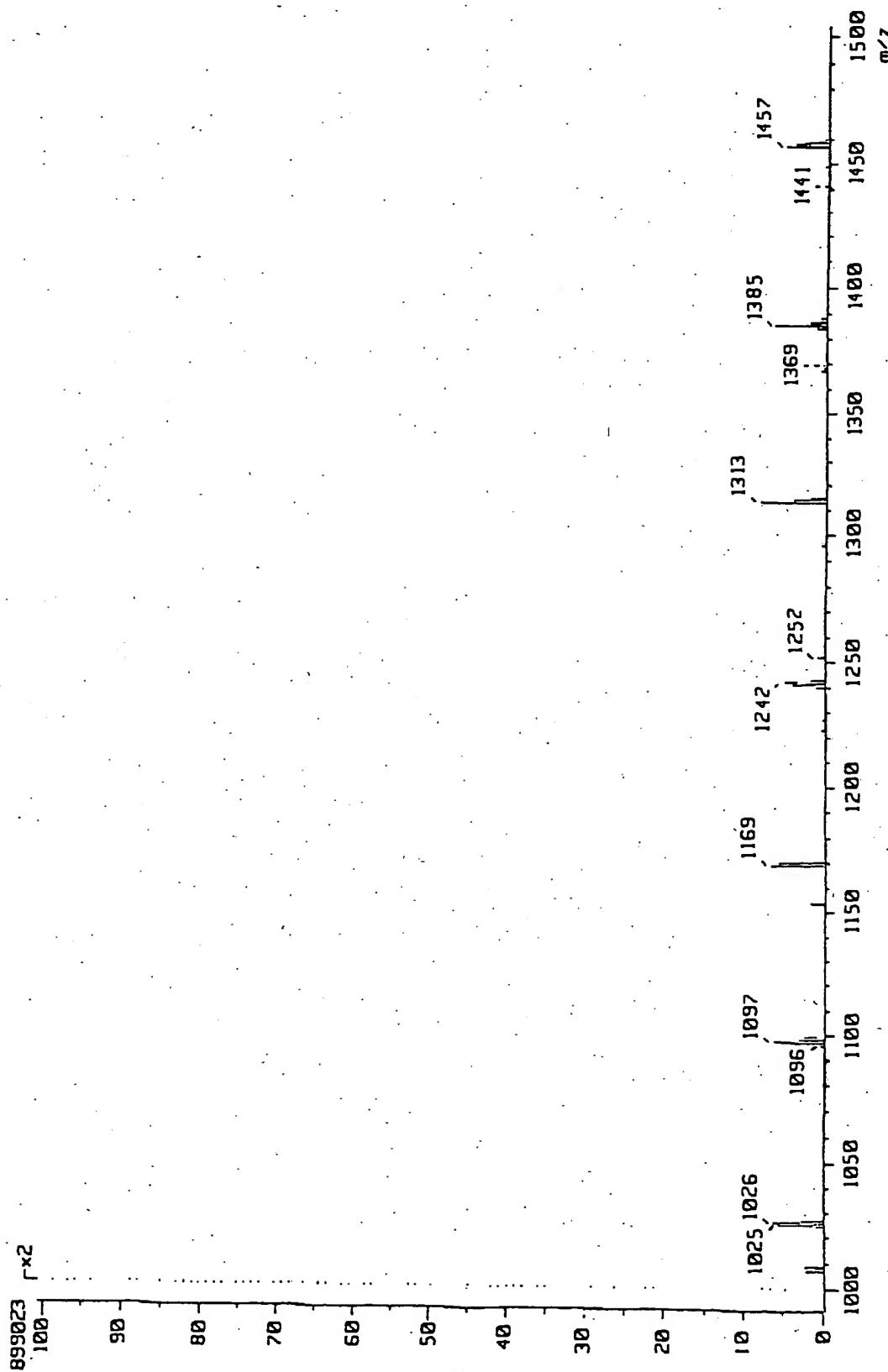


図 6

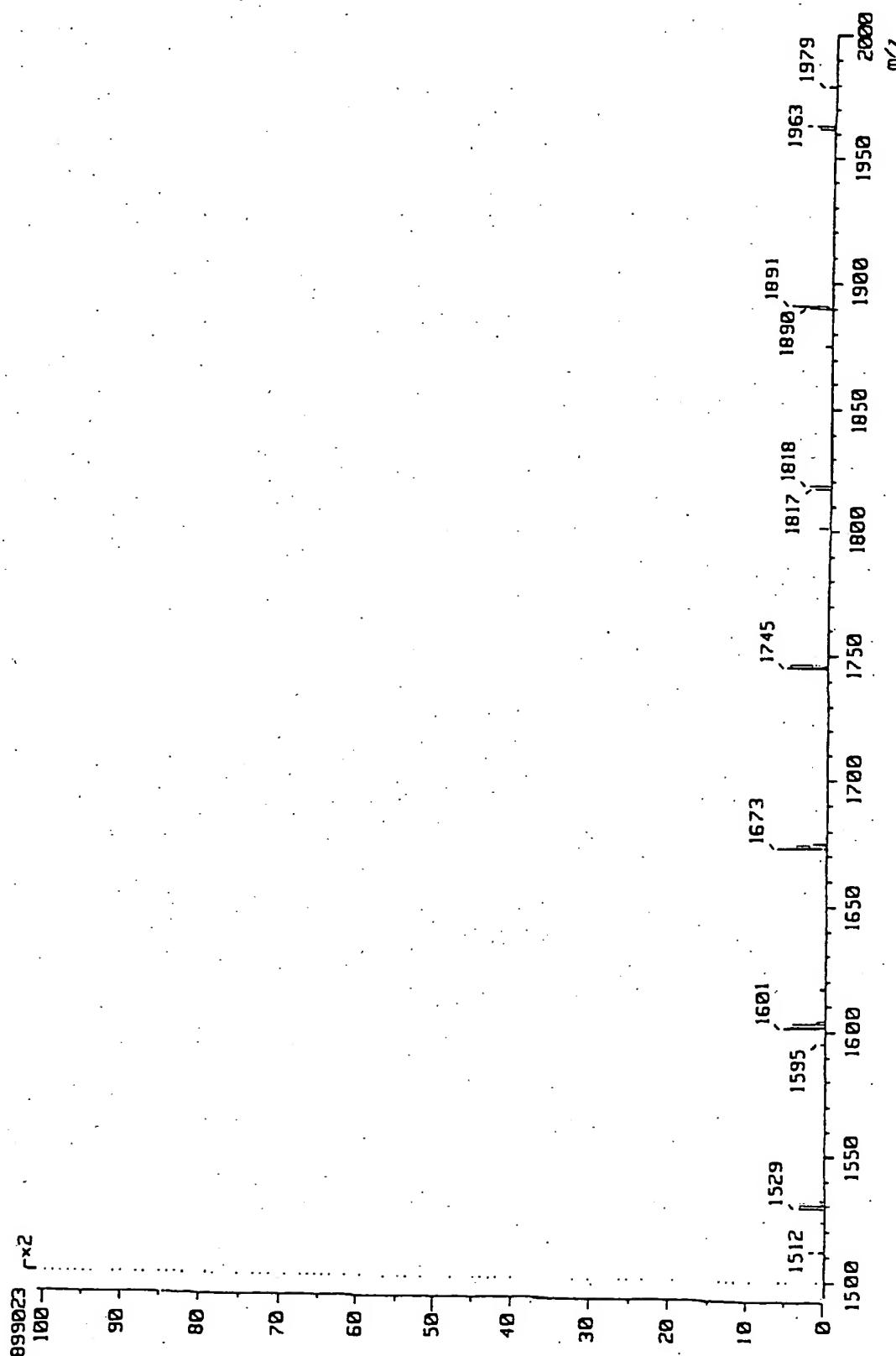
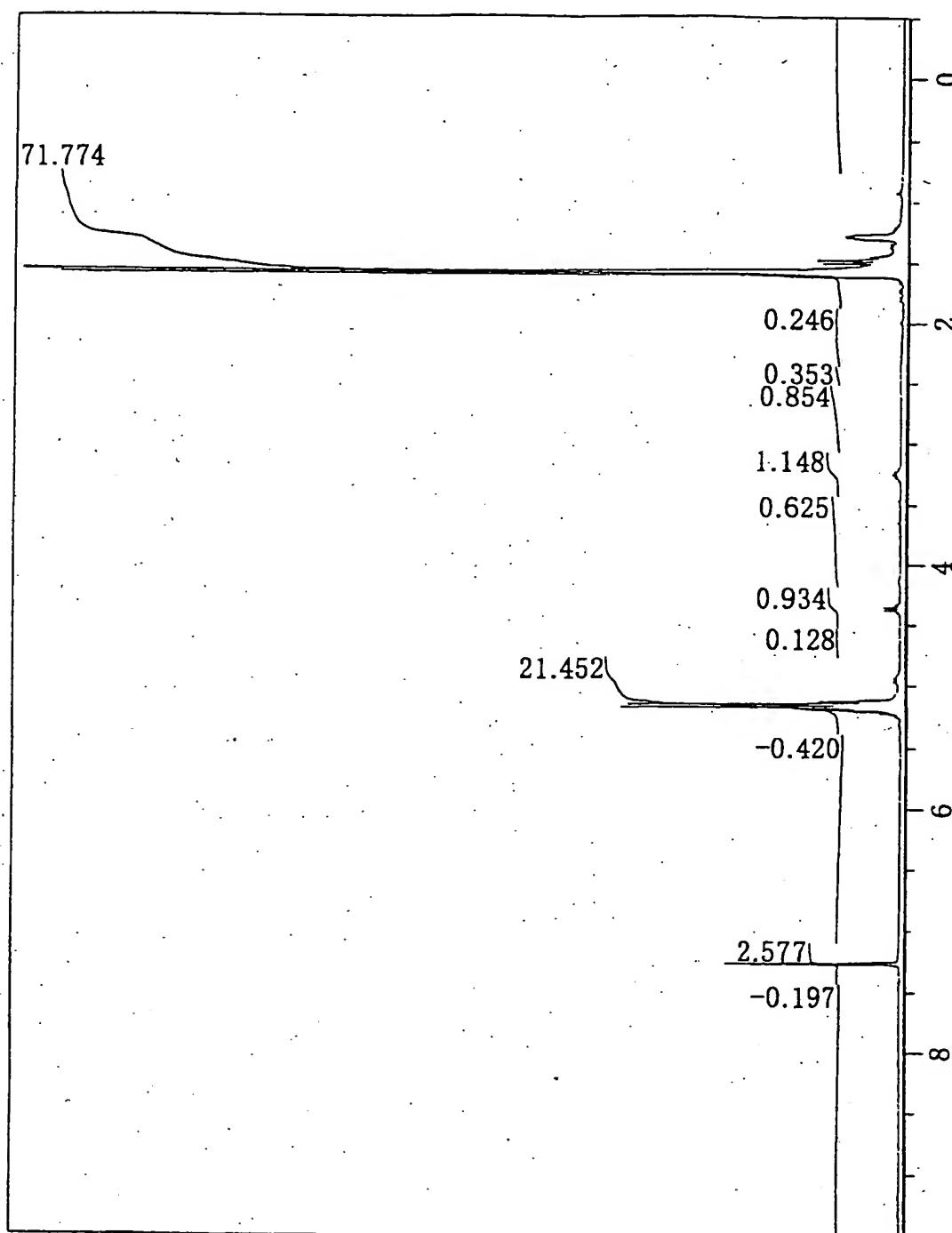


図 7



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP02/02542

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl' C08G63/78, C07C67/00, C07C69/68, C07D323/00, C08G63/08,
C08L67/04

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl' C08G63/00-63/91

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Jitsuyo Shinan Koho	1926-2002	Toroku Jitsuyo Shinan Koho	1994-2002
Kokai Jitsuyo Shinan Koho	1971-2002	Jitsuyo Shinan Toroku Koho	1996-2002

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CAS ONLINE

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 00/24804 A1 (Toyobo Co., Ltd.), 04 May, 2000 (04.05.00), Page 33, lines 14 to 18; page 35, lines 7 to 9; page 128, line 2 to page 129, line 11 & JP 2000-290359 A Column 1; column 60, lines 23 to 29; column 62, lines 47 to 50	1-7

Further documents are listed in the continuation of Box C. See patent family annex.

"A"	Special categories of cited documents: document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"T"	later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"E"	earlier document but published on or after the international filing date	"X"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"L"	document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y"	document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"O"	document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"&"	document member of the same patent family
"P"	document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed		

Date of the actual completion of the international search 10 June, 2002 (10.06.02)	Date of mailing of the international search report 25 June, 2002 (25.06.02)
---	--

Name and mailing address of the ISA/ Japanese Patent Office	Authorized officer
--	--------------------

Faxsimile No.	Telephone No.
---------------	---------------

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP02/02542

A. 発明の属する分野の分類(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C08G 63/78, C07C 67/00, C07C 69/68, C07D 323/00,
C08G 63/08, C08L 67/04

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料(国際特許分類(IPC))

Int. Cl' C08G 63/00 - 63/91

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報 1926-2002年

日本国公開実用新案公報 1971-2002年

日本国登録実用新案公報 1994-2002年

日本国実用新案登録公報 1996-2002年

国際調査で使用した電子データベース(データベースの名称、調査に使用した用語)

CAS ONLINE

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリーエ	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	WO 00/24804 A1 (東洋紡績株式会社) 2000. 05. 04、第33頁、第14-18行、第35頁、第 7-9行、第128頁第2行-第129頁第11行&JP 200 0-290359 A、第1欄、第60欄、第23-29行、第6 2欄、第47-50行	1-7

C欄の続きにも文献が列挙されている。

パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリーエ

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願目前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「I」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献(理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上との文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

10. 06. 02

国際調査報告の発送日

25.06.02

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官(権限のある職員)

森川 聰

4 J 9268



電話番号 03-3581-1101 内線 3456

PATENT COOPERATION TREATY

RECEIVED

02.4 APR 2

SIKs & Co.

K.N

PCT
**NOTIFICATION OF RECEIPT OF
RECORD COPY**
 (PCT Rule 24.2(a))

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

 IMAMURA, Masazumi
 8th Floor, Kyobashi-Nisshouku
 Bldg., 8-7, Kyobashi 1-chome
 Chuo-ku, Tokyo 104-0031
 JAPON

 Date of mailing (day/month/year)
 15 April 2002 (15.04.02)
IMPORTANT NOTIFICATION
 Applicant's or agent's file reference
 A21120A

 International application No.
 PCT/JP02/02542

The applicant is hereby notified that the International Bureau has received the record copy of the international application as detailed below.

Name(s) of the applicant(s) and State(s) for which they are applicants:

 AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS,LTD. (for all designated States except US)
 WATANABE, Mikio et al (for US)

International filing date : 18 March 2002 (18.03.02)

Priority date(s) claimed : 19 March 2001 (19.03.01)

Date of receipt of the record copy by the International Bureau : 02 April 2002 (02.04.02)

List of designated Offices :

AP : GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW

EA : AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

EP : AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR

OA : BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

 National : AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,
 EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,
 MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,
 UA,UG,US,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW
ATTENTION

The applicant should carefully check the data appearing in this Notification. In case of any discrepancy between these data and the indications in the international application, the applicant should immediately inform the International Bureau.

In addition, the applicant's attention is drawn to the information contained in the Annex, relating to:



time limits for entry into the national phase - see updated important information (as of April 2002)



confirmation of precautionary designations (if applicable)



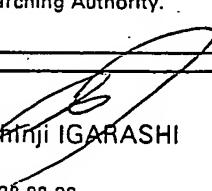
requirements regarding priority documents (if applicable)

A copy of this Notification is being sent to the receiving Office and to the International Searching Authority.

 The International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer:


 Shinji IGARASHI

Telephone No. (41-22) 338.83.38

RECEIVED

02. 5. 27 A11

SIKs & Co.

K. N

PCT

PATENT COOPERATION TREATY

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
8th Floor, Kyobashi-Nisshouku
Bldg., 8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
JAPON

Date of mailing (day/month/year) 16 May 2002 (16.05.02)
--

Applicant's or agent's file reference A21120A
--

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No. PCT/JP02/02542

International filing date (day/month/year) 18 March 2002 (18.03.02)
--

International publication date (day/month/year) Not yet published
--

Priority date (day/month/year) 19 March 2001 (19.03.01)
--

Applicant

AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS,LTD. et al

1. The applicant is hereby notified of the date of receipt (except where the letters "NR" appear in the right-hand column) by the International Bureau of the priority document(s) relating to the earlier application(s) indicated below. Unless otherwise indicated by an asterisk appearing next to a date of receipt, or by the letters "NR", in the right-hand column, the priority document concerned was submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b).
2. This updates and replaces any previously issued notification concerning submission or transmittal of priority documents.
3. An asterisk(*) appearing next to a date of receipt, in the right-hand column, denotes a priority document submitted or transmitted to the International Bureau but not in compliance with Rule 17.1(a) or (b). In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.
4. The letters "NR" appearing in the right-hand column denote a priority document which was not received by the International Bureau or which the applicant did not request the receiving Office to prepare and transmit to the International Bureau, as provided by Rule 17.1(a) or (b), respectively. In such a case, the attention of the applicant is directed to Rule 17.1(c) which provides that no designated Office may disregard the priority claim concerned before giving the applicant an opportunity, upon entry into the national phase, to furnish the priority document within a time limit which is reasonable under the circumstances.

<u>Priority date</u>	<u>Priority application No.</u>	<u>Country or regional Office or PCT receiving Office</u>	<u>Date of receipt of priority document</u>
19 Marc 2001 (19.03.01)	2001-78215	JP	03 May 2002 (03.05.02)

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Authorized officer

S. Mandallaz
Telephone No. (41-22) 338.83.38

RECEIVED

02.10.7 212

SIKs & Co.

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

KN

NOTICE INFORMING THE APPLICANT OF THE COMMUNICATION OF THE INTERNATIONAL APPLICATION TO THE DESIGNATED OFFICES

(PCT Rule 47.1(c), first sentence)

Date of mailing (day/month/year) 26 September 2002 (26.09.02)		
Applicant's or agent's file reference A21120A		IMPORTANT NOTICE
International application No. PCT/JP02/02542	International filing date (day/month/year) 18 March 2002 (18.03.02)	Priority date (day/month/year) 19 March 2001 (19.03.01)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS,LTD. et al		

1. Notice is hereby given that the International Bureau has communicated, as provided in Article 20, the international application to the following designated Offices on the date indicated above as the date of mailing of this notice:

KR,US

In accordance with Rule 47.1(c), third sentence, those Offices will accept the present notice as conclusive evidence that the communication of the international application has duly taken place on the date of mailing indicated above and no copy of the international application is required to be furnished by the applicant to the designated Office(s).

2. The following designated Offices have waived the requirement for such a communication at this time:

AE,AG,AL,AM,AP,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EA,EC,
EE,EP,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,
MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OA,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,
UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW

The communication will be made to those Offices only upon their request. Furthermore, those Offices do not require the applicant to furnish a copy of the international application (Rule 49.1(a-bis)).

3. Enclosed with this notice is a copy of the international application as published by the International Bureau on 26 September 2002 (26.09.02) under No. WO 02/074835

4. TIME LIMITS for filing a demand for international preliminary examination and for entry into national phase

The applicable time limit for entering the national phase will, subject to what is said in the following paragraph be 30 MONTHS from the priority date, not only in respect of any elected Office if a demand for international preliminary examination is filed before the expiration of 19 months from the priority date, but also in respect of any designated Office, in the absence of filing of such demand, where Article 22(1) as modified with effect from 1 April 2002 applies in respect of the designated Office. For further details, see PCT Gazette No. 44/2001 of 1 November 2001, pages 19926, 19932 and 19934, as well as the PCT Newsletter, October and November 2001 and February 2002 issues.

In practice, time limits other than the 30-month time limit will continue to apply, for various periods of time, in respect of certain designated or elected Offices. For regular updates on the applicable time limits (20, 21, 30 or 31 months, or other time limit), Office by Office, refer to the PCT Gazette, the PCT Newsletter and the PCT Applicant's Guide, Volume II, National Chapters, all available from WIPO's Internet site, at <http://www.wipo.int/pct/en/index.html>.

For filing a demand for international preliminary examination, see the PCT Applicant's Guide, Volume I/A, Chapter IX. Only an applicant who is a national or resident of a PCT-Contracting State which is bound by Chapter II has the right to file a demand for international preliminary examination (at present, all PCT Contracting States are bound by Chapter II.)

It is the applicant's sole responsibility to monitor all these limits.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer J. Zahra
Facsimile No. (41-22) 740.14.35	Telephone No. (41-22) 338.91.11

RECEIVED

D. 7 8/12

SIKs & Co.

PCT

PATENT COOPERATION TREATY

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
 8th Floor, Kyobashi-Nisshou
 Bldg., 8-7, Kyobashi 1-chome
 Chuo-ku, Tokyo 104-0031
 Japan

KN INFORMATION CONCERNING ELECTED OFFICES NOTIFIED OF THEIR ELECTION

(PCT Rule 61.3)

Date of mailing (day/month/year)

26 September 2002 (26.09.02)

Applicant's or agent's file reference

A21120A

IMPORTANT INFORMATION

International application No.

PCT/JP02/02542

International filing date (day/month/year)

18 March 2002 (18.03.02)

Priority date (day/month/year)

19 March 2001 (19.03.01)

Applicant

AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS,LTD. et al

1. The applicant is hereby informed that the International Bureau has, according to Article 31(7), notified each of the following Offices of its election:

EP :AT,BE,CH,CY,DE,DK,ES,FI,FR,GB,GR,IE,IT,LU,MC,NL,PT,SE,TR
 National :AU,BG,CA,CN,DE,GB,IL,KR,MN,NO,PL,RO,RU,SK,US

2. The following Offices have waived the requirement for the notification of their election; the notification will be sent to them by the International Bureau only upon their request:

AP :GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW
 EA :AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM

OA :BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,ML,MR,NE,SN,TD,TG

National :AE,AG,AL,AM,AT,AZ,BA,BB,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DK,DM,DZ,EC,EE,
 ES,FI,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IN,IS,KE,KG,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,
 MK,MW,MX,MZ,NZ,OM,PH,PT,SD,SE,SG,SI,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,
 ZA,ZM,ZW

3. The applicant is reminded that he must enter the "national phase" before the expiration of 30 months from the priority date before each of the Offices listed above. This must be done by paying the national fee(s) and furnishing, if prescribed, a translation of the international application (Article 39(1)(a)), as well as, where applicable, by furnishing a translation of any annexes of the international preliminary examination report (Article 36(3)(b) and Rule 74.1).

Some offices have fixed time limits expiring later than the above-mentioned time limit. For detailed information about the applicable time limits and the acts to be performed upon entry into the national phase before a particular Office, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

The entry into the European regional phase is postponed until 31 months from the priority date for all States designated for the purposes of obtaining a European patent.

The International Bureau of WIPO
 34, chemin des Colombettes
 1211 Geneva 20, Switzerland

Authorized officer:

J. Zahra

Facsimile No. (41-22) 740.14.35

Telephone No. (41-22) 338.83.38

RECEIVED

03.4.7 21

SIKs & Co.

NS

PCT

PATENT COOPERATION TREATY

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL
OF COPIES OF TRANSLATION
OF THE INTERNATIONAL PRELIMINARY
EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 72.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

IMAMURA, Masazumi
8th Floor, Kyobashi-Nisshou
Bldg., 8-7, Kyobashi 1-chome
Chuo-ku, Tokyo 104-0031
Japan

Date of mailing (day/month/year) 25 March 2003 (25.03.03)	
Applicant's or agent's file reference A21120A	
International application No. PCT/JP02/02542	International filing date (day/month/year) 18 March 2002 (18.03.02)
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS,LTD. et al	IMPORTANT NOTIFICATION

1. Transmittal of the translation to the applicant.

The International Bureau transmits herewith a copy of the English translation made by the International Bureau of the international preliminary examination report established by the International Preliminary Examining Authority.

2. Transmittal of the copy of the translation to the elected Offices.

The International Bureau notifies the applicant that copies of that translation have been transmitted to the following elected Offices requiring such translation:

EP,CA,CN,RO,US

The following elected Offices, having waived the requirement for such a transmittal at this time, will receive copies of that translation from the International Bureau only upon their request:

AP,EA,AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CH,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ,EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,KE,KG,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MG,MK,MN,MW,MX,MZ,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RU,SD,SE,SG,SI,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,UZ,VN,YU,ZA,ZM,ZW,OA

3. Reminder regarding translation into (one of) the official language(s) of the elected Office(s).

The applicant is reminded that, where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report.

It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned (Rule 74.1). See Volume II of the PCT Applicant's Guide for further details.

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Elliott PERETTI (Fax 338 9090)
Facsimile No. (41-22) 338.9090	Telephone No. (41-22) 338 9906

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference A21120A	FOR FURTHER ACTION	SeeNotificationofTransmittalofInternational Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/JP02/02542	International filing date (day/month/year) 18 March 2002 (18.03.02)	Priority date (day/month/year) 19 March 2001 (19.03.01)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC C08G 63/78, C07C 67/00, 69/68, C07D 323/00, C08G 63/08, C08L 67/04		
Applicant AMATO PHARMACEUTICAL PRODUCTS,LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 3 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of _____ sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 18 March 2002 (18.03.02)	Date of completion of this report 10 June 2002 (10.06.02)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP02/02542

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:^{*} the international application as originally filed the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the claims:

pages _____, as originally filed

pages _____, as amended (together with any statement under Article 19)

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the drawings:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

 the sequence listing part of the description:

pages _____, as originally filed

pages _____, filed with the demand

pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

 the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)). the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)). the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

 contained in the international application in written form. filed together with the international application in computer readable form. furnished subsequently to this Authority in written form. furnished subsequently to this Authority in computer readable form. The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished. The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.4. The amendments have resulted in the cancellation of: the description, pages _____ the claims, Nos. _____ the drawings, sheets/fig _____5. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP02/02542

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement**1. Statement**

Novelty (N)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-7	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Document 1: WO, 00-24804, A1 (Toyobo Co., Ltd.), 4 May, 2000 (04.05.00)

Claims 1-6

The subject matters of claims 1-6 appear to involve an inventive step in view of document 1 cited in the ISR.

Document 1 does not describe polymerization of lactide in the presence of a compound expressed by Me-N(R¹)(R²) (where Me represents an alkaline metal and R¹ and R² respectively represent aliphatic groups or aromatic groups independently). On the other hand, the present invention thereby displays an advantageous effect that a mixture of chain and cyclic lactic acid oligomers can be produced efficiently.

Claim 7

The subject matter of claim 7 appears to involve an inventive step in view of document 1 cited in the ISR.

Document 1 does not describe a mixture of lactic acid oligomers comprising a chain lactic acid oligomer and a cyclic lactic acid oligomer. On the other hand, the present invention thereby displays an advantageous effect that the mixture thus produced is useful as a tumor cell proliferation inhibitor, an anti-malignant tumor agent, a cancer transfer preventive agent, a QOL enhancer for cancer patients, an immunity activator, a therapeutic agent for diabetes, an anti-obesity agent, a glycogen accumulation accelerator, a physical strength promoter, health food and supplement food.